Aus der Dermatologischen Universitätsklinik und Poliklinik
der Universität München
(Direktor: Professor Dr. J. Mayr)

Schädigung nach Sulfonamidpräparaten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Georg Doblanzki
aus München

1940

Druck der Martinusbuchhandlung Sebastian Sonntag, Illertissen, Bayern.

Aus der Dermatologischen Universitätsklinik und Poliklinik
der Universität München
(Direktor: Professor Dr. J. M a y r)

Schädigung nach Sulfonamidpräparaten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Georg Doblanzki
aus München

1940

Druck der Martinusbuchhandlung Sebastian Sonntag, Illertissen, Bayern.

Dekan:

Dabelow

Berichterstatter:

Prof. Dr. J. Mayr

Inhaltsverzeichnis

Schädigung nach Sulfonamidpräparaten 5

1. Leichte, vorwiegend subjektive Nebenerscheinungen . . 6
   a) nach Prontosil (Sulfanilamid) 6
   b) nach Uliron (Diseptal A) 7
   c) nach Diseptal B 8
   d) nach Diseptal C 8

2. Zyanose nach Prontosil und den Diseptalen B und C . 9

3. Schädigung des Blutes, der blutbildenden Organe und der Gefäße 9
   a) nach Prontosil (Sulfanilamid) 10
   b) nach Uliron (Diseptal A) 10
   c) nach Diseptal B 11
   d) nach Diseptal B. u. C. 11

4. Schädigung der inneren Organe 12
   a) nach Prontosil (Sulfanilamid) 12
   b) nach Uliron (Diseptal A) 12
   c) nach Diseptal B 13
   d) nach Diseptal C 13

5. Exantheme 13
   a) nach Prontosil (Sulfanilamid) 15
   b) nach Uliron (Diseptal A) 17
   c) nach Diseptal B 24
   d) nach Diseptal C 24

6. Schädigungen des Nervensystems 26
a) nach Prontosil (Sulfanilamid) 27
b) nach Uliron (Diseptal A) 27
c) nach Diseptal B 34
d) nach Diseptal C 34

Zusammenfassung 35

Literaturverzeichnis 37

Lebenslauf 40

Schädigung nach Sulfonamidpräparaten

In letzter Zeit konnten wir verschiedentlich Warnungen vor wahllosem Gebrauch von Sulfonamidpräparaten lesen. Es war dies hauptsächlich dem Umstand zuzuschreiben, daß man deren Dosierung nicht kannte, und daß sie zum Teil ohne Rezepturpflicht in den Handel gekommen waren, wodurch es zu verschieden in Erscheinung tretenden Arzneiintoxikationen gekommen war. Daß es zu solchen kommen mußte, ergibt sich nahezu zwangsläufig aus der Ueberlegung, was ein Chemotherapeutikum ist und welche Forderung wir an ein solches stellen. Im allgemeinen verlangen wir von einem Chemotherapeutikum größtmögliche Schädigung des Krankheitserregers bei geringstmöglicher Schädigung für den befallenen Organismus. Wenn wir nun noch in Betracht ziehen, daß ganz allgemein die verschiedensten Arzneistoffe von Männern in höheren Dosen vertragen werden als von Frauen und daß es wiederum innerhalb jeder dieser Gruppen verschieden konstituierte Typen mit ganz differenter Arzneiverträglichkeit gibt, so wird es uns klar mit welchen Schwierigkeiten es verbunden ist, die richtigen Dosen für das Einzelindividuum festzulegen. Freilich sind die Sulfonamide zunächst auf ihre Schädlichkeit im Tierversuch erprobt worden, jedoch, wie sich erst nachträglich zeigte, nicht in erschöpfender Weise. Man hatte z. B. bei den Tierversuchen außer Acht gelassen, daß das Auftreten von Komplikationen sehr davon abhängt, ob die Versuchstiere in Ruhe gelassen werden oder ob sie zusätzlich bewegt werden. Man kannte eben die Eigentümlichkeiten dieser sonst so brauchbaren Chemotherapeutika, wie sie die Sulfonamide darstellen, nicht. Man hielt sie für ebenso harmlos wie das Sacharin, das ja auch zur Gruppe der Sulfonamide gehört.

Da aber die Nebenwirkungen einzelner Sulfonamidpräparate teilweise schwere Schädigungen darstellen, erfordern sie besondere Beachtung, um sie weitgehendst einschränken zu können. Im Nachfolgenden soll daher ein Ueberblick über die bisher bekannten Komplikationen gegeben werden.

1. Leichte, vorwiegend subjektive Nebenerscheinungen

Zu den leichten, wenig Beachtung heischenden Erscheinungen, die während oder nach der Behandlung mit Sulfonamidpräparaten auftraten, lassen sich leichte Störungen des Allgemeinbefindens, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Ohrensausen, Flimmern vor den Augen, Herzklopfen, Depressionszustände, Magen-, Darmbeschwerden, gelegentlich mit Uebelkeit und Durchfall, selten Erbrechen und Kollapszustände, Temperatursteigerung, bei Kindern Nasenbluten, flüchtige Zyanose, Pruritus, kurzdauernde Exantheme und Neuralgien rechnen. Die Weitergabe der Chemotherapeutika wurde nach Angabe der meisten Autoren durch das Auftreten dieser Erscheinungen vielfach nicht im geringsten beeinflußt, da sie trotz weiterer Anwendung des Mittels zurückgingen, gegebenenfalls aber durch Absetzen rasch zu beseitigen waren. Wenn Neuralgien oder Exantheme vorhanden sind, ist natürlich bei Weitergabe größte Vorsicht am Platze.

Von den leichten, meist subjektiven Komplikationen, die von fast allen Autoren beobachtet wurden, seien nur einzelne Beispiele erwähnt.

a) nach Prontosil, (Sulfanilamid):

Lampert beobachtete nach Einnahme von Prontosil in Tablettenform gelegentlich Erbrechen, dagegen nicht nach intravenöser Verabfolgung. Auch Schreus sah manchmal Erbrechen nach Einnahme von Prontosil. Bei genügend hohen Dosen war stets eine gewisse Gelbfärbung der Haut und Sekrete vorhanden. Bei Behandlung von Kindern und Säuglingen konnte Huber, G. gelegentlich Erbrechen, vereinzelt Auftreten von dyseptischen Stühlen, sowie Appetitlosigkeit feststellen; ebenso Gmelin, Gertler u. Unselm. Gertler bringt die dyseptischen Erscheinungen mit dem schlechten Geschmack und dem Salzsäuremangel des Magens und den damit verbundenen Resorptionschwierigkeiten in Verbindung, da bei Injektion keine derartigen Erscheinungen beobachtet wurden. Fischer, K. gab einer 23-jährigen Patientin 2 Tage hintereinander jeweils 3 mal 0,5 g Diseptal C. Sie reagierte darauf mit 40,2° bzw. 41,6° Temperatursteigerung. Später wurden 3 g Uliron, tags darauf 2 g und am folgenden Tag wegen Verdacht auf Streptokokkeninfektion 10 ccm Prontosil intramuskulär verabreicht. Es erfolgte Temperaturanstieg bis über 42°. Nach einer Pause von ca. 20 Tagen wurden 2 Tage hintereinander je 5 Tabletten Uliron gegeben; Tem-

peraturanstieg 38,7° bzw. 42,5°. Am folgenden Tage erhielt die Patientin Prontosil album 2-mal 100 ccm als Tropfeinlauf (Prontosil album 4,8 ad 500,0). Darauf am Abend Temperaturanstieg bis 43°.

b) nach Uliron, (Diseptal A):

H. Fuhs und W. Volavsek beobachteten bei der Gabe von Uliron 6 Fälle mit heftigen Kopfschmerzen nach 10—12 Tabletten, 2 Fälle mit Magenbeschwerden nach 30 Tabletten, 1 Fall mit allgemeinem Schwächegefühl nach 100 Tabletten. Sämtliche Beschwerden gingen wenige Tage nach Absetzen des Ulirons zurück. Uliron konnte wieder gegeben werden. Hruszeck berichtet über das Auftreten von Erbrechen, Magenbeschwerden, Durchfällen, Probst über Kollaps und Schüttelfrost. Wagner und Pohlner sahen bei 2 Frauen unstillbares Erbrechen. Bei der ersten trat es gleich nach der Einnahme der ersten Tablette, bei der zweiten am letzten Tag des zweiten Uliron-Stoßes auf. Bei dieser zweiten Kranken kam es gleichzeitig zu einem über den ganzen Körper, hauptsächlich im Gesicht, ausgebreiteten urtikariellen Exanthem. Stümpke macht Angaben über einen toxischen Zustand mit Allgemeinerscheinungen, Appetitlosigkeit, Schweißausbrüchen, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit und Temperatursteigerung bis 38,7°, der nach 5 Tagen, nach Verabreichung von 15 g Uliron aufgetreten war und über einen zweiten Fall mit Kopfschmerzen, Uebelkeit und Fieber bis 38,4°. E. Probst berichtet über Temperatursteigerungen, die bei drei Kranken aufgetreten waren, nachdem sie 7 Tage lang 6 Tabletten Uliron erhalten hatten. Die Steigerung erreichte bis 39°. Daneben war das Allgemeinbefinden herabgesetzt und es bestand Kopfschmerz. 2 Tage nach Beendigung des Stoßes sistierten die Erscheinungen. Ein anderer Kranker hatte während der letzten Tage des Stoßes 38,5°, daneben bestand Schlaflosigkeit. Bei einem weiteren Patienten, der 12 g Uliron erhalten hatte, stieg die Temperatur 1 Tag nach dem Stoß auf 38° an und blieb 3 Tage erhöht. Außerdem waren Hauterscheinungen in Form von punktförmiger, später konfluierender Rötung an den Beinen und Juckreiz aufgetreten. Aehnliche Erscheinungen waren bei einem weiteren Kranken vorhanden. Sie gingen auf Calcium-Behandlung schnell zurück. Auch Fischer, K. stellte bei der Behandlung mit Sulfonamiden 3-mal Temperatursteigerung fest. Eine 22-jährige Patientin reagierte auf die Gabe von 2 g Diseptal B pro die, bei nicht gestörtem Allgemeinbefinden, jeweils mit Temperaturen bis 39,4° bzw. 39,8°. Sie erhielt später probeweise 1,5 g Uliron pro die. Es erfolgte prompt am 1. Tag ein Temperaturanstieg auf 39,5°. Am 2. Tag fiel die Temperatur zur Norm ab. Beim 3. Stoß Ulrion trat außerdem noch eine leichte

Urtikaria auf, die durch kräftiges Abführen behoben wurde. Korn beobachtete bei 2 graviden Patientinnen das Auftreten von Wehen die nach Absetzen des Ulirons spontan aufhörten. Von Wagner und Pohlner wird ein Fall angegeben, bei dem der Kranke auf den 1. Ulirontag mit 41° Fieber reagierte. Mit dem Absetzen des Ulirons kehrte die Körpertemperatur zur Norm zurück. 3 Tage später bekam der Kranke versuchsweise eine Tablette Uliron, die er mit neuerlichem Temperaturanstieg bis 38° beantwortete. Tauno Putkonen berichtet über das Auftreten von Kopfschmerzen, Schwindel, Ohrensausen in 28 Fällen, von Uebelkeit, Erbrechen, Blähungen, Durchfall, Bauchgrimmen in 18 Fällen, von Schlaflosigkeit in 6 Fällen, von Fieber in 8 Fällen bei Behandlung mit Uliron. Bernhardt sah neben häufig vorhandenen Kopfschmerzen bei der Behandlung mit Uliron Magenbeschwerden mit Brechreiz oder Erbrechen, einmal nach 27 g, einmal nach 39 g, 4-mal nach 24 g ein bis zwei Tage anhaltend. Auch Temperaturerhöhungen bis 39,5° und in einem Fall Schüttelfrost nach 21 g konnte er beobachten.

c) nach Diseptal B:

Löhe, Schölzke, Zürn: Bei der Verordnung von 12—15 g Diseptal B (3-mal 0,5 g täglich über längere Zeit) stellten sich alsbald Zeichen von Unverträglichkeit ein. Die Frauen klagten über Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Appetitmangel, Uebelkeit. Aehnliches fanden auch andere Autoren nach Verabreichung von Diseptal B.

d) nach Diseptal C:

Wir an unserer Klinik (Derm. Klinik der Universität München) sahen bei einer Graviden jeweils das Auftreten von Schwindelgefühl, starken Kopfschmerzen und Erbrechen, was sich auf Gabe von 0,5 ccm Hepatrat i. m. besserte. Bei einer anderen Graviden trat während des 2. Stoßes starker Durchfall auf, der 2 Tage dauerte. Patientin hatte 26 Tabletten Diseptal C erhalten. Der Durchfall wurde durch Gabe von Kohle behoben. Auch Schubert beobachtete das Auftreten von Durchfällen. Eine andere unserer Patientinnen erhielt 3 Stöße Uliron und später 3 Stöße Diseptal C. Sie bekam jeweils Kopfschmerzen und Magenbeschwerden. Die Verträglichkeit wurde durch Gabe von geringen Mengen HCl gebessert. Bei einer anderen wiederum trat am Ende des 2. Stoßes, also nach etwa 48 Tabletten Diseptal C Appetitlosigkeit, schlechtes Allgemeinbefinden und starker Brechreiz auf. Auch hier wurden die Beschwerden nach Hepatrat 5,0 i. m. gebessert. Ein 3. Stoß Diseptal C wurde anstandslos vertragen. Daß das Auftreten von Magen-Darm-

beschwerden durch gleichzeitige Gabe von verdünnter HCl oder Zitronenwasser vermieden werden kann, wurde auch von Szentkiarlyi festgestellt. Dies erscheint besonders einleuchtend bei hypaciden Kranken.

2. Zyanose nach Prontosil und den Diseptalen B und C

Eine andere Nebenerscheinung ist das Auftreten von Zyanose. Wir an unserer Klinik sahen sie oft bei der Verwendung von Diseptal C, mitunter in nicht unerheblichem Maße. Ueber Zyanose stärkeren Grades berichtet vorallem das ausländische Schrifttum der Länder, in welchen hauptsächlich dem Prontosil album entsprechende Präparate Verwendung finden. Hier sind auch Fälle mit Sulfhämoglobinbildung zur Beobachtung gelangt; (Archer und Diskombe, Cokinis, Hamond). Prontosil album macht in wirksamen Dosen fast immer leichte Zyanose.

Die gleiche Beobachtung machten Hageman und Blake beim Prontosil. Von den neueren Sulfonamidpräparaten wird sie in erster Linie dem Diseptal B zugeschrieben. Schubert sah 6-mal Akrozyanose nach Diseptal B. Er konnte auch hier die Behandlung in den meisten Fällen bei gleichzeitiger Gabe von Cardiazol fortführen oder durch Umsetzen auf Uliron die Zyanose beheben. Felke, H. beobachtete ebenfalls wie wir nach Diseptal C in Mengen von 2,5—4 g pro die starke Zyanose. Löhe und Wawersig fanden sie bei Kindern besonders hochgradig. Sie wird jedoch allgemein als harmlos bezeichnet, da echte Met- oder Sulfhämoglobinbildung vermutet, jedoch nicht sicher festgestellt werden kann. Die Kapillaren sind offenbar schon gegen Mengen dieser Blutfarbstoffderivate empfindlich, die dem Nachweis entgehen.

3. Schädigung des Blutes, der blutbildenden Organe und der Gefäße

Was die Einwirkung auf das Differenzblutbild betrifft, fand Gay eine Verminderung der roten Blutkörperchen mit Poikilozytose und Anisozytose, Brill hingegen eine Blutschädigung im Sinne der Monozytose. Germain, Blechmann und R. Ch. Francois beschreiben ein Exanthem, das mit Lymphopenie und ebenfalls mit Monozytose einherging. Die meisten Autoren z. B. Fischer, Hofmann, Euler beobachteten eine Leukopenie mit relativer Lymphozytose.

a) nach Prontosil, (Sulfanilamid):

Claude Rimington u. A. W. Hemmings berichten über Porphyrinurie nach Sulfanilamiddermatitis in 12 Fällen. Sie nehmen eine der Bleivergiftung ähnliche Einwirkung auf das hämopoetische System an.

Marcus, R. Caro hat einen Patienten, der 6,48 g Sulfanilamide erhalten hatte, an Agranulozytose sterben sehen. Ebenso berichtet Borst, J. G. über einen Fall von Agranulozytose mit tödlichem Ausgang nach Behandlung mit Prontosil flavum. Es waren 12 Tage lang täglich 6-mal 0,3 g, nach 7-tägiger Pause wieder 11 Tage lang 6-mal 0,3 g und später 8 Tage lang täglich 8-mal 0,3 g gegeben worden. Unter Fieberanstieg und Leukozytensturz kam es zum Tod. Nach Verabreichung von Prontosil album wurden von Joung und Bernstein 2 Fälle von Agranulozytose beobachtet. Auch im deutschen Schrifttum wird von solchen Fällen berichtet. Felke schreibt, daß das Prontosil album bei längeren und wirksamen Gaben Gefahren für die blutbildenden Organe mit sich bringt, mit ihrer schwersten Form der Agranulozytose. Hofmann, Schneider, Blatt und Herold sahen bei Prontosil album-Behandlung von Kindern als Ausdruck toxischer Gefäßschädigung einmal starkes und 3-mal mäßiges Nasenbluten, das nach Aussetzen der Behandlung schwand.

Gantenberg u. Thimme: 67-jähriger Mann mit Gesichtserysipel erhält oral Prontosil. Am 3. und 4. Behandlungstag deutliche Herz- und Vasomotorenschwäche.

Sommer: Bei einer Frau mit Sepsis ungeklärter Ursache trat nach Injektion von 2 ccm Prontosil neuer Lösung ein schwerer Kollapszustand auf, der aber nach kurzer Zeit medikamentös behoben werden konnte.

Sommer: 32-jährige Patientin mit Endometritis puerperalis erhält 6 Tage lang täglich 2-mal 2 Tabletten Prontosil aufgelöst als Klysma und täglich 5,0 intramuskulär. Keine Besserung des Zustands. Patientin erhält deshalb 7 ccm Prontosil neuer Lösung langsam intravenös injiziert. Sie wird im Gesicht während der Injektion hochrot, unruhig, Puls setzt etwas aus, wird zuerst ziemlich rasch, dann langsamer und irregulär, mit der Zeit immer schwächer. Kollaps kann trotz reichlicher Gabe von Herz und Kreislaufmittel nicht behoben werden. Exitus 6 Stunden nach Injektion. Verfasser gibt zu, daß es sich um eine hohe Dosierung handelt.

b) nach Uliron, (Diseptal A):

Rotter macht Angaben über einen Fall von Agranulozytose, der nach Verabreichung von 42 Tabletten Uliron aufgetreten war. Sie

waren innerhalb von 9 Tagen eingenommen worden. Unter Fieberanstieg kam es zum Ausbruch eines morbilliformen Exanthems und einer Leukopenie. 8 Tage nach Ausbruch des Exanthems sind die Leukozyten auf 3900 vermindert. Nach Absetzen des Ulirons tritt spontan Besserung in wenigen Tagen ein. 14 Tage nach dem Zwischenfall treten nach Einnahme von 2 Tabletten Uliron die gleichen Erscheinungen auf. In einem anderen Fall trat ein Ulironexanthem mit toxischer Gefäßschädigung nach 41 Tabletten auf. Auch in diesem Fall war eine Leukopenie von 3900 trotz des Fiebers vorhanden. Auch Vonkennel veröffentlichte 2 Fälle mit Kapillarschädigungen, Haut- und Schleimhautblutungen und positivem Rumpel-Leedeschen Phänomen. In einem dieser Fälle kam es zur Entwicklung einer malignen Leukopenie-Agranulozytose. Sofortiges Absetzen des Mittels, Traubenzucker und Vitamin C in großen Dosen intravenös und kleinere Mengen (50—60 ccm) Blut eines sympatischen Spenders intramuskulär, konnten den sonst leicht tragischen Verlauf dieser Komplikation verhindern.

Mergelsberg und Grümer berichten über einen Todesfall, der nach Verabreichung von 55 Tabletten Uliron durch Schädigung der Kapillaren und des blutbildenden Systems eingetreten war. Der Patient hatte 2 Ulironstöße von 2 und 3 Tagen Dauer und 6 Tabletten pro die gut vertragen. Er bekam erst beim 3. Stoß, nach Verabreichung von 6 Tabletten ein Exanthem. Das Uliron wurde abgesetzt und später mit einschleichenden Dosen wiedergegeben, (3 Tabletten), da das Exanthem rasch abklang. Eine weitere Gabe von 6 Tabletten an 2 aufeinanderfolgenden Tagen wurde ebenfalls vertragen. Erst 3 Tage nach der letzten Ulirongabe traten neuerlich Unverträglichkeitserscheinungen auf, wie Hämaturie, Abfall des Hämoglobins und der Erythrozytenwerte, die zum Exitus führten.

c) nach Diseptal B):

Löhe, Schölzke, Zürn untersuchten 30 Blutbilder nach Gabe von Diseptal B. Es war 24-mal ein Leukozytensturz von etwa 3600 gegenüber dem ersten Blutbild vor dem Diseptal B-Stoß zu beobachten, in 6 Fällen ein Anstieg um etwa dieselbe Zahl.

d) nach Diseptal B und C:

Löhe und Wawersig fanden nach Gabe von 6 g Diseptal C oder 12 g Diseptal B in 24% der Fälle einen geringen Leukozytensturz, in 61% der Fälle einen leichten Leukozytenanstieg, in 42% der Fälle einen Lymphozytenanstieg und in 16% der Fälle bei Frauen Anisozytose der roten Blutkörperchen.

4. Schädigung der inneren Organe

Auch die inneren Organe können durch die Sulfonamidpräparate geschädigt werden. Bisher sind Störungen der Niere, Leber und des Darmkanals bekannt geworden. Nach Spiethoff sind die Nierenschädigungen allgemein gutartig, wohl selten nur treten schwere Schädigungen auf, wie Anurie.

a) nach Prontosil, (Sulfanilamid):

Maraun, L.: Bei 2 Kindern traten nach längerer Verabfolgung von Prontosil im Urin Erythrozyten und Zylinder auf. Diese Erscheinung wird mit einer leichten Nierenreizung in Zusammenhang gebracht. Gertler beschreibt einen Fall von Leberparenchymschädigung, der nach Verabreichung von insgesamt 140 Tabletten Prontosil zu 0,3 g auftrat und unter dem Bilde einer subkutanen gelben Leberatrophie verlief.

b) nach Uliron, (Diseptal A):

Bei einer 27 jährigen Patientin sah E. Grünig nach 12 g Diseptal A eine Anurie. Diese war nach 4-tägiger Behandlung mit Nierendiät, Urotropin, Zylotropin und lokaler Wärme zu beheben. Außer der bereits erwähnten Anurie konnte er eine Albuminurie und einmal Schmerzen in der Nierengegend beobachten. Nach Uliron stellte Korn eine schwere und 2 mittelschwere Hämaturien fest. Außerdem war in 2 Fällen Eiweiß und Zucker im Harn. Von Röntz wurde eine Glomerulonephritis mit Exanthem beschrieben. H. Fuß und Volavsek stellten in 24 Fällen nach 10—30 Tabletten Uliron eine nicht selten durch Tage anhaltende Opaleszenz und opake Trübung des Harns fest, Löhe und Wawersig Nephritiden bei Kindern. Leider machen sie über die Dosierungen keine Angaben.

Eine toxische Leberschädigung mit intensivem Ikterus bei einem 27-jährigen verbunden mit juckendem Hautausschlag an den Händen, wurde von Gantenberg nach Einnahme von 40 g Uliron beobachtet. Im Harn war dabei reichlich Urobilinogen. Die Takata-Ara-Reaktion war schwach positiv. Nach Traubenzucker-Insulin-Kur und feuchtwarmen Leibaufschlägen trat Besserung ein. Korn fand ebenfalls in 2 Fällen eine positive Takata-Ara-Reaktion, in 5 Fällen Tyrosin und Leucin im Urin. Hageman und Blake, sowie E. Brill erwähnen auch Leberschädigungen, Samu konnte in 3 Fällen Urobilinogen in großer Menge im Harn nachweisen. Ob die Cholezystitis durch das Uliron bedingt war, ist jedoch fraglich. Aehnlich verhält es sich mit den von H. Fuß und W. Volavsek

geschilderten 2 Fällen von leichtem Ikterus. Waniek kontrollierte die Galaktoseausscheidung bei mit Uliron Behandelten und konnte in keinem der Fälle einwandfrei eine durch das Uliron gestörte Leberfunktion feststellen. Auch Döllken ist der Ansicht, daß die Erkrankungen an Ikterus einwandfrei mit dem Uliron zusammenhängen.

Eine Darmblutung nach Einnahme von 77 g Uliron innerhalb von 22 Tagen beschreiben W. und K. Gennerich. Sie beruhte auf einem Enanthem des Intestinaltraktes, bedingt durch toxische Kapillarschädigung. Stümpke berichtet über eine Enteritis nach Uliron. Bürger macht Angaben über eine Polyneuromyositis, die mit einem Subikterus einherging und Putkonen über 3 Fälle mit Herzbeschwerden, und 6 Fälle mit vergrößerten Lymphdrüsen nach Ulironverabreichung.

c) nach Diseqtal B:

Schubert sah 2-mal das Aftreten von Ikterus. Die Ikterusfälle verliefen langwierig. Jede weitere chemotherapeutische Behandlung mußte unterbleiben.

d) nach Diseptal C:

Nach Gabe von Diseptal C sind keine Schädigungen innerer Organe beobachtet bzw. beschrieben worden.

5. Exantheme

Weitaus am häufigsten von den objektiv feststellbaren Nebenerscheinungen sind die während oder nach der Darreichung von Sulfonamiden auftretenden Hauterscheinungen. Es werden urtikarielle, morbilliforme, skarlatiniforme, makulöse, papulöse und vesikulöse Exantheme beobachtet, daneben auch Hautblutungen, wie Exantheme mit Petechien (G. Schmidt, Wagner und Pohlner, Putkonen) und purpuraartige Exantheme (Grütz, Koch), manchmal auch allgemeiner Pruritus ohne sichtbare Hauterscheinungen (E. Grünig) und ein andermal Juckreiz an den Flachhänden und Fußsohlen, gefolgt von fleckförmigen Rötungen oder bei Frauen heftiges Jucken in der Genitalgegend (Hruszeck).

Schubert sah nach Uliron ein erythema-exsudativum-multiforme-ähnliches Exanthem. Brill berichtet als einziger über Exantheme, die leicht ekzematösen Charakter aufweisen. Daneben macht er auch Angaben über Erytheme, die nach Sulfonamidverabreichung aufgetreten sind.

Was die verschiedenen Morphen der Exantheme betrifft, so ergibt sich aus nachfolgender Zusammenstellung, daß sie nicht allein durch Art und Menge des verabreichten Chemotherapeutikums bedingt sind, sondern, daß es sich hier vielmehr um eine individuelle Reaktionsbereitschaft handelt und daß kein gradueller Unterschied vorliegt. Die einzelnen Formen sind auch nicht scharf von einander abgegrenzt. Es zeigen sich fließende Uebergänge. Mitunter kann eine Formänderung des Exanthems auftreten. Volavsek beobachtete in einem Fall die Umwandlung eines urtikariellen Ausschlages in einen purpuraartigen, bei 2 anderen in erythema-exsudativum-multiforme-ähnliche Effloreszenzen. Als Begleiterscheinung der Exantheme treten ödematöse Schwellungen, namentlich des Gesichtes, auf. Für die Gesamtheit dieser Exantheme sind 2 Genesen möglich: die allergische und die toxische. Die Unterscheidung zwischen Allergodermie und Toxikodermie ist jedoch im Einzelfall nur selten möglich. Schreus und besonders Vonkennel sind der Ansicht, daß die Ulironexantheme allergischer und nicht toxischer Natur seien, also zur Reihe der medikamentösen Ueberempfindlichkeitsreaktionen zu rechnen sind. Hierfür spricht auch die Beobachtung, daß Exantheme gehäuft zu Beginn des 2. Stoßes auftreten. Zwischen 1. und 2. Stoß war eine Sensibilisierung zustandegekommen, die auf einen erneuten Behandlungsversuch mit allergischen Symptomen reagiert. Diese Tatsache wurde auch von Mergelsberg und Schmidt festgestellt. Spiethoff, Vonkennel, Schubert, Felke und andere Autoren bezeichnen das Exanthem als „Exanthem des 9. Tages", dem im allgemeinen keine besondere Bedeutung zukommt, da es in den meisten Fällen nach erfolgter Desensibilisierung trotz Weitergabe verschwindet. Nach ihrer Ansicht bestehen gewisse Parallelen zum Salvarsanexanthem.

Demgegenüber sahen andere Autoren, wie Bernhardt, Brill, Döllken, Felke, Fuß und Volavsek, Scherber und Domes neben diesem allergischen Verlauf bei einer Reihe von Exanthemen einen grundsätzlich anderen Verlauf. Bei einer Anzahl von Exanthemen wurde eine spätere Gabe des Chemotherapeutikums anstandslos vertragen, obwohl keine Desensibilisierung vorgenommen worden war. Daß in diesen Fällen das Exanthem Ausdruck einer rasch schwindenden Antigen-Antikörper-Reaktion gewesen sei, wie einige Autoren annahmen, erscheint sehr unwahrscheinlich. Es dürfte sich in diesen Fällen vielmehr um eine toxische Wirkung kombiniert mit einer gerade vorhandenen Disposition gehandelt haben. Dabei kommt auch der Kumulativwirkung einige Bedeutung zu, wenn die Abstände zwischen den Stößen zu kurz waren.

Döllken und Kühnau konnten nachweisen, daß die Uliron-ausscheidung bei Einnahme von 3 g erst nach 7 Tagen beendet ist.

a) nach Prontosil (Sulfanilamid):

Fall 1: (Hoffmann, Schneider, Blatt und Herold). Es wurden 25 Kinder mit Prontosil album behandelt und dabei trat in 1 Fall eine Urtikaria mit Albuminurie auf.

Fall 2: (Schonberg). 21-jährige Jüdin wird wegen eines Erysipels der Genitalien, in dessen Verlauf Leistendrüsenschwellungen mit hämolytischen Streptokokken auftraten mit täglich 4-mal 0,3 g und am nächsten Tag mit 4-mal 0,6 g Sulfanilamid (Prontosil) behandelt. Daraufhin Auftreten von erythemartigen Blasen und Flecken, aus denen sich ein urtikarieller Ausschlag, der sich über den ganzen Körper erstreckte, entwickelte. Wegen Rückfalls des Erysipels wird später abermals Sulfanilamid gegeben. 4 Stunden später Auftreten eines allgemeinen Ausschlages am ganzen Körper.

Fall 3: (Noun, M. H.) Es wird ein Fall mit Erosionen an der Mundschleimhaut und Urtikaria am ganzen Körper beschrieben, der nach kleinen Dosen von Sulfanilamid auftrat.

Fall 4—5: (Ley, L.). Als einzige Nebenerscheinung nach Gabe von Sulfanilamid sah Verfasser 2-mal eine schnell abklingende Urtikaria auftreten.

Morbilliforme Exantheme:

Fall 6: (Unshelm). Verfasser macht im Archiv für Kinderheilkunde Angaben über masern- und rötelähnliche Exantheme nach Gabe von Sulfanilamid.

Fall 7: (Germain, Blechman und R. Ch. Francois). Bei einem 6-jährigen Mädchen, das wegen einer hartnäckigen Amöbenruhr mit Sulfamid-Arsenkörpern behandelt worden war, trat 3 Monate später ein teils morbilliformes, teils skarlatiniformes, teils rubeoloformes Exanthem mit 39° Fieber, Angina, Konjunktivitis und Schwellung der Halslymphdrüsen auf. Außerdem traten im Verlauf pemphigoide Blasen an den Oberschenkeln, Handtellern und Fußsohlen auf. Das Blutbild zeigte eine Lymphopenie und Monozytose. Therapie mit Eigenblutinjektionen, Calciumgaben und Magnesiumhyposulfit. In diesem Fall ist abzuwägen, in wieweit die Schädigung allein dem Sulfonamid oder dem in der Verbindung vorhandenen Arsen zuzuschreiben ist.

Skarlatiniforme Exantheme:

Fall 8: (Wagner, A.). 36-jähriger Mann. Vor 3 Wochen peroral Prontosil. Am 2. Tag nach 4 Tabletten am Stamm, an den

Beugeseiten der Arme, am Mons pubis, Skrotum und an den Beinen hirsekorngroße, juckende, hyperämische Flecken, welche stellenweise skarlatiniform sind. Das Exanthem heilte nach Aussetzen des Prontosil unter Schuppung rasch ab. Vor 4 Tagen Prontosil peroral, am 2. Tage skarlatiniformes Exanthem an denselben Stellen.

Sonstige Exantheme:

Fall 9: (Myers, Gordon, B., E. C. von der Heide und Matew Balcerski). Nach einer Sulfanilamidbehandlung wegen chronischer gonorrhoischer Prostatitis entwickelte sich eine stark juckende, schwere exfoliierende Dermatitis, die von Hautblutungen, Leukozytose bis 90 000, Eosinophilie bis 44% und schwerstem Krankheitsgefühl begleitet wurde. Es waren 28 Tage lang täglich 3,3 g Sulfanilamid verabreicht worden. Läppchenprobe positiv. Trotz ausgeprägter Zyanose ließ sich spektroskopisch Sulf- und Methämoglobin nicht nachweisen. Unter Behandlung 3-mal täglich 3 g Calc. lact., kohlehydratreicher Kost, Dextrose i. v. verschwanden die Krankheitszeichen.

Fall 10: (Finney, J. Owen). 29-jähriger Mann erhielt wegen einer gonorrhoischen Prostatitis innerhalb von 12 Tagen 30 g Sulfanilamid in Tabletten. In den letzten Behandlungstagen nahm er das Medikament trotz beginnender Hautentzündung weiter. Am letzten Behandlungstage stellte sich eine ausgedehnte Entzündung der Haut mit Schwellung der Arme, Finger und des Gesichtes ein. Handflächen und Fußsohlen sowie die sichtbaren Schleimhäute wurden nicht befallen. Im Urin Eiweiß und Eiterkörperchen. Leukozytose von 11350 und Eosinophilie von 4%. Nach starker Flüssigkeitszufuhr Abklingen der Erscheinungen in 5 Tagen.

Fall 11—12: (Goodman, M. H. and Charles, L.). 2 Fälle von toxischem Erythem nach Gabe von gewöhnlichen Maximaldosen von Prontosil. In einem dieser Fälle nahm das Exanthem später hämorrhagischen Charakter an, was die vaskulotoxische Eigenschaft der Sulfonamide andeutet.

Fall 13—17: (Menville, J. G. and J. Archinard). In 4 Fällen trat nach Verabreichung von 32—53,3 g Prontosil in Zeiträumen von 8—11 Tagen ein stark juckender, makulo-papulöser Hautausschlag auf, der in einem Fall mit Schüttelfrost, Fieber und Leukozytose verbunden war. Der Ausschlag war nur an den Stellen aufgetreten, die von der Sonne beschienen wurden. Schwinden der Erscheinungen wenige Tage nach Absetzen des Mittels.

Fall 18—19: (Frank, L. J.). In 2 Fällen war eine Dermatitis nach Prontosilverabreichung zustandegekommen, nachdem sich die Patienten dem Sonnenlicht ausgesetzt hatten.

b) nach Uliron, (Diseptal A):

Urtikarielle Exantheme:

Fall 20—22: (Brauer, A.). 3-mal traten universelle Arzneiausschläge auf, einmal eine typische Urtikaria und 2-mal ein großfleckiges Exanthem. Einer dieser Kranken hatte hohes Fieber.

Fall 23: (Grasreiner, H.). Urtikarielles Exanthem, aufgetreten am Tage nach Beendigung des großen Ulironstoßes (7 Tage lang täglich 3-mal 2 Tabletten). Temperatur 39°, keine Oedeme, Leber o. B. Urin: Eiweiß ∅, Zucker ∅.
Blutbild: Eos ∅, Stab. 2%, Seg. 66%, Lympho. 24%, Mono. 8%. Leuko 12 500, Ery 6,4 Mill., Hb 82%.

Fall 24—29: (Loos). 6 Exanthemfälle bei 97 mit Uliron Behandelten. Die Exantheme traten 5-mal plötzlich, bisweilen mit leichten Temperaturanstiegen als ausgesprochene Urtikaria auf, dauerten 2—3 Tage und verschwanden unter der üblichen Urtikariatherapie ohne weitere Erscheinungen zu hinterlassen. Beim 6. Fall traten stecknadelkopfgroße Flecke und Knötchen im Gesicht und an den Schulterpartien in Erscheinung. Nach 14 Tagen langsames Abklingen. Exantheme waren nach einer Ulironmenge von durchschnittlich 51 Tabletten aufgetreten, gewöhnlich nach dem 2. Stoß.

Fall 30: (Probst, E.). Urtikarielles Exanthem mit ödematösen Schwellungen, schlechtes Allgemeinbefinden, starker Juckreiz. Der erste Ulironstoß war anstandslos vertragen worden. Erst beim 2. war es unter Temperaturanstieg zum Ausbruch des Exanthems gekommen, das unter Calcium- und Kreislauftherapie rasch zurückging.

Fall 31: (Stümpke). Urtikarielles Exanthem mit teilweisen Gelenkschwellungen und Temperatur über 38° nach Gabe von 27 g Uliron, aufgetreten nach 2 Tagen nach Ende der Kur.

Fall 32—35: (Schmidt, G.). Einmal wies eine Patientin neben einem diffusen Exanthem, über beiden Knien punktförmige Hautblutungen auf, während es bei einer anderen Patientin zu einem allgemeinen kleinpapulösen Ausschlag kam, der mit urtikarieller Schwellung des Gesichts einherging. Die Erscheinungen traten stets zu Beginn des 2. Ulironstoßes auf. In einem anderen Aufsatz werden außerdem noch 2 ausgeprägte urtikarielle Exantheme nach Uliron beschrieben.

Fall 36—37: (Tauno Putkonen). Urtikarielles Exanthem nach 20 g Uliron. Es besteht daneben Erbrechen und kurzdauernde Atemnot, ödematöse Schwellungen. Blutbild: Ery 4,1 Mill., Leuko 10100, Neutr. 62,5%, Eos. 0,5%, Bas. 0%, Lympho. 32%, Mono 5%. Das Exanthem bestand 3 Tage. Therapeutisch wurde Calc. lact. gegeben. Urtikarielles Exanthem, aufgetreten nach 40 g Uliron. Daneben bestanden geringe ödematöse Schwellungen. Therapeutisch wurden Kalktabletten verabreicht. Das Exanthem verschwand nach 3 Tagen, darnach 1 Tag lang Durchfall. Blutbild: Ery 3,8 Mill., Leuko 11550, Neutr. 74,5%, Eos 0%, Bas 0,5%, Lympho 17%, Mono 8%.

Fall 38—48: (Volavsek). Urtikarielles Exanthem, aufgetreten zu Beginn des 2. Stoßes, nach 24 g Uliron.

Urtikarielles Exanthem, aufgetreten nach dem ersten Stoß, nach 21 g Uliron. Zu Beginn des 2. Stoßes neues Exanthem, das bei Weitergabe des Ulirons rasch Abklingt. Urtikarielles Exanthem, aufgetreten nach 10 g Uliron, 4 Tage nach dem 1. Stoß.

Urtikarielles Exanthem, das später purpuraähnlich wurde, aufgetreten zu Beginn des 2. Stoßes nach 24 g Uliron.

Urtikarielles Exanthem, aufgetreten zu Ende des 2. Stoßes, nach 22,5 g Uliron.

Urtikarielles Exanthem, aufgetreten während des 1. Stoßes nach 10 g Uliron.

Bei oben beschriebenen Fällen war das Uliron meist kontinuierlich 7 Tage lang, 3 g pro Tag verabreicht worden. Bei diesen Fällen klang das Exanthem trotz Weitergabe des Mittels rasch ab.

Urtikarielles Exanthem, aufgetreten nach 30 g Uliron, 2 Tage nach dem 2. Stoß; anschließend leichte Neuralgien am Mittelfleisch. In diesem Falle mußte die Medikation ausgesetzt werden.

In nachfolgenden 4 Fällen war eine Weiterbehandlung nicht mehr möglich. Urtikarielle Exantheme, aufgetreten nach: 21 g, 2 Tage nach dem 1. Stoß; 75 g nach dem 4. Stoß; 72 g während des 4. Stoßes; 12 g zu Beginn des 2. Stoßes.

Fall 49: (Wagner und Pohlner). Urtikarielles Exanthem, das am Tag nach Beendigung des 2. Ulironstoßes auftrat. Ulirontherapie wurde abgesetzt.

Morbilliforme Exantheme:

Fall 50: (Desiderius Samu). Verfasser erwähnt einen Fall

von morbilliformem Exanthem, macht jedoch keine genaueren Angaben darüber.

Fall 51—53: (Tauno Putkonen). Morbilliformes Exanthem, aufgetreten nach 20 g Uliron, daneben Juckreiz und Kopfschmerzen, Fußgelenke und Augenlider ödematös geschwollen, Erbrechen und Herzbeschwerden. Die Farbe des Exanthems war anfangs rot und wurde später blaurot. Es dauerte über 1 Woche. Blutbild: Ery 4,1 Mill., Leuko 7900, Neutr. 62%, Eos 2,5%, Bas 0,5%, Mono 10,5%, Lympho 24,5%.
Morbilliformes Exanthem nach 20 g Uliron, Lippen zyanotisch, Gesicht rot und geschwollen. Magenschmerzen und Durchfall, Lymphdrüsenschwellungen und Herzbeschwerden. Exanthemdauer 3—4 Tage. Blutbild: Ery 4,7 Mill., Neutr. 40%, Eos 8,5%, Bas 0%, Mono 9,5%, Lympho 42%. Morbilliformes Exanthem, das am 4. Tage stellenweise hämorrhagisch wurde und nach 20 g Uliron aufgetreten war. Neben leichten Allgemeinerscheinungen bestand geringe Drüsenschwellung. Exanthemdauer 2 Wochen.
Blutbild: Ery 4,0 Mill., Leuko 8100, Neutr. 42%, Eos 9,5%, Bas 0,5%, Mono 9%, Lympho 39%.

Fall 54: (Koch). Morbilliformes Exanthem mit petechialen Blutungen, aufgetreten nach 24 g Uliron. Temperatur bis 40,2°, Abnahme der Leukozyten von 9500 auf 4350. Das Exanthem schwindet rasch unter Calciumtherapie und Abführen.

Fall 55—56: (Rotter). Morbilliformes Exanthem nach Verabreichung von 42 Tabletten Uliron in 9 Tagen, am 10. Tage aufgetreten. In einem weiteren Fall war ein solches nach 41 Tabletten am 11. Behandlungstag aufgetreten unter schweren Allgemeinerscheinungen, Fieber, Kopfschmerz, Erbrechen und Hautblutungen. Rumpel-Leede angedeutet positiv. Exanthem klingt nach 2 Tagen ab, kann jedoch später durch 2 Tabletten wieder hervorgerufen werden.

Fall 57: (Ritter) Morbilliformes Exanthem nach verhältnismäßig hoher Ulirongabe aufgetreten (Menge nicht angegeben); nach Absetzen des Ulirons Exanthem tags darauf verschwunden.

Fall 58—61: (Volavsek). 2 morbilliforme Exantheme, aufgetreten zu Beginn des 2. Stoßes nach 24 g Uliron. Exanthem verschwindet trotz Weitergabe.
Morbilliformes Exanthem, aufgetreten zu Beginn des 2. Stosses; ebenfalls nach 24 g Uliron. Bei Weitergabe des Mittels, Fieber und neuralgische Beschwerden. Die Medikation mußte deshalb ausgesetzt werden. Uliron war in den obigen

Fällen kontinuierlich meist 7 Tage lang pro Tag 3 g verabreicht worden.
Morbilliformes Exanthem bei gleicher Verabreichungsart nach 25 g Uliron aufgetreten zu Beginn des 2. Stoßes. Eine Weiterbehandlung war in diesem Fall nicht mehr nötig.

Fall 62: (Grütz). Morbilliformes Exanthem nach 27 g Uliron ohne Allgemeinerscheinungen.

Skarlatiniforme Exantheme:

Fall 63: (Hruszek). Verfasser erwähnt ein skarlatiniformes Exanthem nach Uliron, jedoch ohne genauere Angaben zu machen.

Fall 64—66: (Jakob). 3 skarlatiniforme Exantheme, die besonders am Rücken und an den Extremitäten auftraten und mit Temperatursteigerungen bis 37,8° einhergingen.

Fall 67: (Kveim). Skarlatiniformes Exanthem mit sehr hohem Fieber; später kam es zu Petechien und leichter Albuminurie. Abklingen der Symptome nach 4 Tagen.

Fall 68: (Röntz). 40 Tabletten Uliron innerhalb 10 Tagen verabreicht. 10 Tage später Kopfschmerzen, Erbrechen und nach weiteren 3 Tagen skarlatiniformes Exanthem, Benommenheit, Glomerulonephritis, totales ödematöses Erythem, besonders im Gesicht. Mehrere Tage 40—41° Fieber. Nach einigen Tagen Rückgang der Erscheinungen unter Abszeßbildung, Exfoliation und starker Alopezie.

Fall 69: (Volavsek). Skarlatiniformes Exanthem zu Beginn des 2. Stoßes nach 25 g Uliron aufgetreten.

Fall 70: (Wagner und Pohlner). Skarlatiniformes Exanthem, das trotz Ausbreitung über den ganzen Körper in 5 Tagen restlos verschwand. Weitere Angaben fehlen.

Urtikariell-morbilliforme Exantheme:

Fall 71—77: (Fuß und Volavsek). In 7 Fällen trat ein Exanthem nach 35—156 Tabletten Uliron auf. Bei 3 Kranken kam ein unter der Medikation auftretendes, toxisches Exanthem von urtikariell-morbilliformem Charakter im Gegensatz zu den Angaben der Mehrheit der Autoren, zur Rückbildung, trotz Fortsetzung der Sulfonamidverabreichung.

Fall 78—81: (Volavsek). Urtikariell-morbilliformes Exanthem, aufgetreten während des 1. Stoßes nach 12 g Uliron. Das Exanthem klang trotz Weitergabe rasch ab.
Urtikariell-morbilliformes Exanthem, aufgetreten 3 Tage nach dem 1. Stoß, nach 21 g Uliron. Wegen Schwindel und Kopfschmerz vorübergehend Aussetzen der Therapie. Urti-

kariell-morbilliformes Exanthem, aufgetreten zu Beginn des 2. Stoßes, nach 24 g Uliron; leichte neuritische Erscheinungen. Medikation mußte deshalb ausgesetzt werden.
Urtikariell-morbilliformes Exanthem, aufgetreten am Tage nach dem 5. Stoß, nach 105 g Uliron. Eine Weiterbehandlung war in diesem Falle nicht mehr nötig.

Urtikariell-skarlatiniforme Exantheme:

Fall 82—84: (Volavsek). Urtikariell-skarlatiniformes Exanthem, aufgetreten 3 Tage nach dem 3. Stoß nach 27 g Uliron. Exanthem klang trotz Weitergabe des Ulirons rasch ab.
Urtikariell-skarlatiniformes Exanthem, aufgetreten zu Beginn des 2. Stoßes nach 12 g Uliron. Bei Weitergabe von Uliron Verschlechterung, nach 4 Wochen jedoch gut vertragen.
Urtikariell-skarlatiniformes Exanthem zu Ende des 2. Stoßes nach 25 g Uliron aufgetreten. Multiformeartige Effloreszenzen, sowie Oedeme der Extremitäten. Medikation mußte ausgesetzt werden.

Sonstige Exantheme:

Fall 85—96: (Bernhardt). 12 Arzneiexantheme, die im Anschluß an Gaben von Uliron auftraten. Das Exanthem war, 3-mal nach 21 g, 1-mal nach 12 g, 1-mal nach 24 g, 1-mal nach 27 g, 1-mal nach 30 g, 1-mal nach 33 g aufgetreten; nach 2—4 Tagen Abklingen des Exanthems. Weitere Exantheme waren nach 21 g, 30 g und 36 g aufgetreten und nach 3 Tagen wieder abgeklungen. In 1 Fall trat das Exanthem nach 33 g auf und klang trotz Weiterbehandlung nach 3 Tagen wieder ab.

Fall 97—104: (Felke, H.). Unter 138 Fällen, die mit Uliron und Diseptal B behandelt wurden, traten 8 Exantheme auf, die zum Aussetzen der Behandlung zwangen.

Fall 105—108: (Grasreiner). 5 Exanthemfälle bei 118 mit Uliron Behandelten. (1 urtikarielles Exanthem siehe oben!)
Kleinfleckiges Exanthem, aufgetreten am 14. Behandlungstag zu Beginn des 3. Stoßes, nachdem vorher ein großer Ulironstoß von 7 Tagen vorangegangen war. Temparatur bis 40°.
Urin: Eiweiß ∅, Zucker ∅, Ubg. ∅, Leber o. B.
Blutbild: Neutr. 68%, Eos 2%, Stab 12%, Lympho 15%, Mono 3%.
Klein- und großfleckiges Exanthem, punktförmige Blutungen in den Ellenbeugen, aufgetreten am 2. Tag des 3. Ulironstoßes, nachdem ein großer Ulironstoß von 7 Tagen vorangegangen war. Temperatur 38,8°, Leber vergrößert, druckschmerzhaft, keine Oedeme.

Urin: Eiweiß ∅, Zucker ∅, Ubg. vermehrt.
Blutbild: Eos 2%, Mono 1%, Stab 3%, Seg 67%, Lympho 27%. Klein- und großfleckiges Exanthem, sehr ausgedehnt, aufgetreten am 2. Tage des 2. Uliron-Stoßes, dem ein großer Stoß vorangegangen war. Temp. 38,8°, Leber vergrößert, druckschmerzhaft, Oedeme der Hände und Füße, Zyanose.
Urin: Eiweiß ∅, Zucker ∅, Ubg. stark vermehrt, Urobilin = positiv.
Blutbild: Leuko 6880, Stab 2%, Seg 54%, Eos 3%, Lympho = 35%, Mono 6%.
Klein- und großfleckiges Exanthem, aufgetreten am 7. Tag des großen Uliron-Stoßes. Temp. 37,3°, Oedeme der Hände und Füße, Zyanose, Leber o. B.
Urin: Eiweiß ∅, Zucker ∅.
Blutbild: Leuko 8600, Ery 4,6 Mill., Eos 4%, Bas 1%, Stab 5%, Seg 55%, Lympho 28%, Mono 7%.
Uliron war bei diesen Fällen in folgender Weise gegeben worden: 2 Tage Uliron, dann 12—14 Tage Pause, daran anschließend großer Uliron-Stoß von 7 Tagen Dauer, 3-mal 2 Tabletten täglich. Wenn es notwendig war wurden weitere Uliron-Stöße von 3 Tagen Dauer mit Zwischenpausen nach 3 Tagen gegeben.

Fall 109: (Grütz). Purpuraartiges Exanthem an beiden Unterarmen nach 40 g Uliron. (7 Exantheme bei 36 Behandelten).

Fall: 110: (Jobst). Unter 11 Sulfonamid-Behandelten war 1 Exanthemfall.

Fall 111—112: (Korn). 2 universelle Exantheme: in dem einen dieser Fälle trat ein schwerer 3-stündiger Schüttelfrost mit Temperaturanstieg bis 40,6° auf.

Fall 113—137: (Löhe, Schölzke, Zürn). Es wurden 25-mal Hautausschläge bei der Verabreichung von Uliron beobachtet. Als Vorbote traten Kopfschmerzen und auffallende Blässe des Gesichtes mit Zyanose der Lippen auf. Die Exantheme wurden bei 15 Frauen im Durchschnitt nach 16 g, bei 10 Männern nach 35 g Sulfonamiden festgestellt. Neben flüchtigen, erythematösen Ausschlägen am Stamm und an den Extremitäten waren über den ganzen Körper ausgebreitete, stark juckende, urtikarielle, morbilliforme, und skarlatiniforme, mehrfach mit petechialen Blutungen einhergehende Exantheme vorhanden, die nach 5—6 Tagen abheilten. Ein Fall von papulo squamösem Exanthem auf Brust und Rücken, der stark juckte, heilte nach 8 Tagen ab.

Fall 138—140: (Probst, E.) 4 Exanthemfälle bei 14 mit Uliron

Behandelten. (1 urtikarielles Exanthem siehe oben!)
Rotes, fleckförmiges Exanthem an Brust und Unterarmen, angeblich nur zeitweise vorhanden, erst skarlatiniformes, später morbilliformes Aussehen. Patient hatte 23 g Uliron erhalten, 7 Tage lang täglich 3 Tabletten, anschließend 5 Tage lang täglich 5 Tabletten. Neben dem Exanthem bestand Schüttelfrost. Patient war unter Calciumbehandlung nach 3 Tagen beschwerdefrei.
Allgemeine großfleckige konfluierende Rötung, aufgetreten nach der Wiederholungskur, die 3 Wochen nach der letzten Ulirongabe mit 35 Tabletten durchgeführt wurde. Daneben bestanden Parästhesien und Muskelschmerzen; Exanthem und Beschwerden gingen rasch zurück.
Großflächige Blasen im Nacken, am Hals, an Innenseite der Oberschenkel, Kreuz und Gegend der Schulterblätter. Daneben starke ödematöse Schwellungen und Handgelenkschmerzen. Schlechtes Allgemeinbefinden, Kollaps, Temperatur 38,8°. Unter Calcium- und Kreislauftherapie Rückgang der Erscheinungen. Patient hatte den 1. Ulironstoß nur mit Temperaturanstieg bis 39° beantwortet. Erst bei der Wiederholungskur waren obige Beschwerden aufgetreten.

Fall 141: (Schmidt, G.). Allgemeine Rötung der Haut mit Temperaturanstieg zu Beginn des 2. Ulironstoßes.

Fall 142—146: (Schlockermann). Unter 100 mit Uliron behandelten Patienten bekamen 5 ein Exanthem. Darunter waren urtikarielle, morbilliforme und skarlatiniforme Exantheme.

Fall 147—149: (Stümpke). Gesichtexanthem aufgetreten nach 15 g Uliron am 5. Tage während der Kur.
Gesichtsexanthem nach 33 g Uliron kurz vor Schluß der Kur, aufgetreten nach dem 11. Tage.
Herpes zoster bei einem Kind nach 3 g Uliron.

Fall 150—151: (Tauno Putkonen). Juckendes Exanthem in Form von lentikulären, roten Flecken an der Handwurzel und Hohlhand, sowie am Knie und Malleolus internus, aufgetreten nach 24 g Uliron.
Blutbild: Ery 4 Mill., Leuko 7100, Neutr. 56%, Eos 3,5%, Bas 0%, Lympho 32%, Mono 8,5%. Dauer 3—4 Tage.
Hämorrhagischer Ausschlag, der nach 4-tägigem, hohen Fieber nach Einnahme von 18 g Uliron aufgetreten war. Kein Exanthem. Heftiger Durchfall. Patient erhält Tabletten ascorbini 2-mal 0,05.
Blutbild: Ery 4 Mill., Leuko 6600, Neutr. 49,5%, Eos 3%, Bas 0%, Lympho 34%, Mono 13,5%.

Fall 152: (Wagner und Pohlner). Makulo-papulöses Exanthem mit petechialen Blutungen nach Gabe von Uliron.

Fall 153—167: (E. Grünig). Unter 96 mit Uliron behandelten Frauen bekamen 9 ein Exanthem, nachdem sie 7 Tage lang täglich 3-mal 2 Tabletten bekommen hatten. Von 31 Männern, die 8—10 Tage lang täglich 3-mal 2 Tabletten bekommen hatten, bekamen 3 ein Exanthem.
Unter 14 mit Diseptal A und B behandelten Männern, die 7 Tage lang täglich 3-mal 2 Tabletten erhalten hatten, bekamen 3 ein Exanthem.

Fall 168—173: (Morschhäuser). Unter 70 mit Uliron behandelten Frauen bekamen 6 ein universelles, toxisches Exanthem. 2 Fälle waren recht bedrohlich. Sie gingen mit Schüttelfrost, heftigen Kopfschmerzen, Zyanose und schweren Kollapserscheinungen einher. Exitus wurde befürchtet. Die übrigen Exantheme waren leichterer Art. Alle waren ausnahmslos nach etwa 40 Tabletten aufgetreten.

Fall 174: (Stein). Schweres toxisches Exanthem nach Darreichung von 46 Tabletten Uliron. Patient hatte 6 Tage hindurch je 6 Tabletten Uliron erhalten; nach einer 5-tägigen Pause wieder 2 Tage hindurch je 5 Tabletten. Zu Beginn des 2. Stoßes trat hohes Fieber bis 38,9° und heftig ziehender Gelenkschmerz, schlechtes Allgemeinbefinden und ein schweres toxisches Erythem an Stamm und Extremitäten auf.

Fall 175: (Euler). Schwerstes Ulironexanthem. Eine 32-jährige, kräftige Patientin hatte 36 g Uliron erhalten. Wenige Tage später kam es unter Temperaturanstieg bis 39° zum Aufschießen eines großfleckigen Exanthems. Aus den Effloreszenzen entwickelten sich trotz laufender Calciumgabe Blasen. Im Verlaufe von 8 Tagen kam es unter stetigem Abfall der Leukozyten bis 3800 und Temperatursteigerung bis 41° zum Tod. Die Hautzerstörung, die in diesem Falle als Todesursache angesehen werden muß, ging so weit, daß die gesamte Haut im Stratum granulare flächenhaft hätte abgezogen werden können.

c) nach Diseptal B:

Fall 176—192: (Grünig, E.). Bei 7 Tage lang täglich 3-mal 2 Tabletten Diseptal B hatten von 67 Frauen 9 und von 98 Männern 8 ein Exanthem bekommen. Bei 4 Tage lang 3-mal 2 Tabletten hatte weder jemand von 81 Frauen noch von 64 Männern ein Exanthem bekommen.

Fall 193—195: (Grütz). Unter 36 Fällen 7 Exantheme:

(Ein Exanthem nach Uliron und 2 nach Diseptal C, siehe dort!)

Makulo erythematöses Exanthem an der Brust nach 17 g B. B. 87 = Diseptal B und 9 g Uliron aufgetreten.

Fleckförmige Rötung der Handrücken nach 15,5 g D. B. 87 = Diseptal B.

Flüchtiges erythematöses Exanthem an den Armbeugen nach 17,5 g D. B. 87 = Diseptal B.

Fall 196—201: (Schmidt, G.). Es werden 6 Exantheme erwähnt, die nach Diseptal B und C auftraten und mit Zyanose einhergingen.

Fall 202—207: (Löhe und Wawersig). Bei Behandlung von 102 Männern mit Diseptal B bekamen 4 ein flüchtiges Exanthem. Von 82 Frauen bekamen 2 ein Exanthem mit Zyanose.

Fall 208—216: (Schubert). 9 typische Arzneiexantheme von morbilliformer, skarlatiniformer, urtikarieller und einmal sogar erythema exsudativum multiforme-ähnlicher Art. Die Exantheme klangen bei sofortigem Absetzen der Behandlung in einigen Tagen ab, traten aber sofort wieder auf, wenn versucht wurde mit kleinen Dosen die Therapie wieder aufzunehmen.

d) nach Diseptal C:

Fall 217—220: (Dermatologische Klinik, München). Urtikarielles Exanthem am ganzen Körper, aufgetreten nach 72 Tabletten Diseptal C einen Tag nach dem 3. Stoß. Es dauerte 2 Tage. Therapie: Abführen, 10 ccm Calcium i. v. Diseptal war abgesetzt worden.

Urtikarielles Exanthem am ganzen Körper, das 3 Tage anhielt, und nach 72 Tabletten Diseptal C am Ende des 3. Stoßes aufgetreten war. Die Patientin hatte vorher 1 Tag lang starken Juckreiz. Therapie: 2 warme Bäder, 2-mal 10 ccm Calcium i. v.

Urtikarielles Exanthem am ganzen Körper, starkes Gesichtsödem, das 2 Tage nach dem 2. Diseptal C-Stoß, also nach 48 Tabletten aufgetreten war und 4 Tage anhielt. Therapie: Oleum ricini und 2-mal 10 ccm Calcium intravenös.

Follikuläre, rote Knötchen über beiden Kniescheiben, Juckreiz und Kopfweh, aufgetreten nach dem 2. Diseptal C-Stoß nach 48 Tabletten. 4 Tage Dauer. Therapie: Abführen, Bad, 10 ccm Calcium i. v.

Fall 221—222: (Grünig). Bei 4 Tage lang täglich 3-mal 2 Tabletten Diseptal C bekamen von 37 Frauen 2 ein Exanthem, von

den 27 Männern keiner. (Die von Grünig angegebenen Exantheme nach Diseptal A, B und C wiesen folgende Morphologie auf: 27 morbilliforme, 1 skarlatiniformes, 3 urtikarielle, 4 großfleckige, 1 vesikulöses und 1 makulo-papulöses Exanthem).

Fall 223—225: (Grütz). Morbilliformes Exanthem, das ohne Allgemeinerscheinungen verlief, und nach 15,5 g D.B. 32 = Diseptal C, aufgetreten war.
Roseola-ähnliches Exanthem nach 13,5 g D. B. 32 und 18 g D. B. 87.

Fall 225—226: (Schubert). 2 Exanthemfälle nach Diseptal C ohne nähere Angaben.

6. Schädigungen des Nervensystems

Als schwerwiegendste Nebenwirkungen müssen die Störungen gewertet werden, die sich bei mit Sulfonamid Behandelten am Nervensystem einstellen. Als leichteste Schädigung in dieser Hinsicht mag das Auftreten von Myalgien gelten. Sie pflegen in der Regel trotz Weitergabe des Mittels zurückzugehen. Es werden jedoch Fälle beschrieben, in denen die Myalgien als Anfangsstadium der so gefürchteten Neuritiden und Lähmungen angesehen werden müssen. Deshalb wird von den meisten Autoren beim Auftreten von Muskelschmerzen zur größten Vorsicht gemahnt.

Kritischer als die an sich harmlosen Myalgien sind die motorischen Neuritiden und Paresen zu betrachten. Es handelt sich dabei mit allergrößter Wahrscheinlichkeit um eine reine Toxinwirkung. Dafür spricht auch die Tatsache, daß über Neuritiden fast ausnahmslos nur von den Stellen berichtet wird, die mit den komplizierteren Sulfonamiden, wie sie die Diseptale darstellen, gearbeitet haben. Das ausländische Schrifttum macht keine Angaben über derartige Komplikationen.

Aus nachfolgender Zusammenstellung läßt sich entnehmen, daß der größte Teil der Neuritiden nach längerer Verabreichung des Chemotherapeutikums in großer Gesamtmenge entstanden ist. Döllken macht besonders die längere, kontinuierliche Behandlung mit relativ hohen Tagesdosen, die an sich das Kurmaß überschreiten, für das Auftreten der Neuritiden verantwortlich. Auch dispositionelle Faktoren spielen bei ihrem Zustandekommen eine gewisse Rolle, wie dies aus einzelnen Fällen und den Taubenversuchen von Engelhardt, Birkenmeier und Datz, Hülstrung und Krause ersichtlich ist. Die Versuche ergaben, daß Neuritiden nach Uliron behandlung nur dann entstehen, wenn wäh-

rend der Behandlung vermehrte körperliche Arbeit geleistet wird oder wenn die vermehrte körperliche Betätigung kurze Zeit nach Abschluß der Behandlung einsetzt. Dies wurde an Tauben festgestellt, die in einer Lauftrommel zusätzlich bewegt wurden. Weiter fand man, daß sich diese Schädigungen trotz vermehrter Arbeitsleistung vermeiden lassen durch vorbeugende Behandlung mit Betaxin und Betabion. Das Ergebnis dieser Versuche, die auch auf Staphylokokkenerkrankungen bei Hunden ausgedehnt wurden, spricht für die Annahme der toxisch-medikamentösen Nervenschädigung und gegen die Ansicht von Lemke und Hämel, welche die bei der Behandlung freiwerdenden Gonokokkentoxine als die eigentliche Ursache der Neuritiden ansprechen.

a) nach Prontosil, (Sulfanilamid):

Fall 1—3: (Borst, J. G. G.). Bei Behandlung mit Prontosil flavum beobachtete Verfasser 3-mal Parästhesien, macht jedoch keine näheren Angaben.

b) nach Uliron, (Diseptal A):

Fall 4—5: (Barnewitz). Neuritiden der Nn. peronaei, tibialis und mediani. Es handelt sich um Ulironüberdosierung. 2 der Patienten erhielten z. B. über 18 Tage lang täglich 6 Tabletten Uliron.

Fall 6: (Löhe, Schölzke, Zürn). 29-jähriger Mann erhielt 30 g Uliron. 3 Tage später schlaffe Lähmung der Unterschenkelmuskulatur. Schwäche der Dorsalflexion des Fußes, besonders links und der Zehenbewegungen. Achillessehnenreflex nicht sicher auslösbar. Geringe Atrophie der Kleinfingerballen- und Unterschenkelmuskulatur. Nach 4 Monaten immer noch keine Besserung.

Fall 7: (Bonhöfer). 29-jährige Patientin bekam in ungefähr 2 Wochen 120 Tabletten Uliron verabreicht. 2 Tage später traten Schmerzen in den Waden und Störungen beim Gehen auf. Dorsal- und Plantarflexion der Füße beiderseits abgeschwächt, distalwärts zunehmende Hypalgie und Hypästhesie. Besserung durch Elektrisieren und Betabion.

Fall 8: (Bürger). 31-jähriger Patient erhielt 10 Tage lang je 6 Tabletten Uliron. 3 Tage nach der letzten Einnahme heftiger Wadenkrampf beiderseits, der immer mehr zunahm. Untersuchungsbefund 9 Wochen später: Polyneuromyositis, leichte Dermatitis, Mukositis und Schädigung der Leber und Nieren, sowie der Harnwege. Elektrische Erregbarkeit der Unterschenkel- und Fußmuskel aufgehoben. Aktive Bewe-

gung der Füße und Zehen unmöglich. Therapie: Magen-Darmspülungen, Abführmittel und Schwitzkuren, Leberbehandlung, Betabion forte, Bäder, elektrische Behandlung und Massage. Prognose wird mit Vorbehalt gestellt.

Fall 9: (B e r g). Polyneuritis nach Einnahme von 3 Tage lang 8 Tabletten Uliron und später ca. 14 Tage lang 6 Tabletten täglich. Patient klagte über Schmerzen in der linken Hüfte, den Zehen, später in der Kreuzbeingegend und am Hinterkopf. Innerhalb welcher Zeit die Beschwerden zurückgingen ist nicht angegeben.

Fall 10—17: (B e r n h a r d t). Gliederschmerzen bei Behandlung mit Uliron: 1-mal nach 21 g, nach 3 Tagen wieder verschwunden; 1-mal nach 27 g und 1-mal nach 30 g; in beiden Fällen nach 2 Tagen verschwunden; 2-mal nach 33 g, 2-mal nach 40 g, nach 3—4 Tagen verschwunden; (im letzteren Fall verschwunden trotz Weiterbehandlung.) 1-mal nach 46 g; ebenfalls trotz Weiterbehandlung nach 4 Tagen verschwunden.
Neuritis mit Parese nach 33 g Uliron, 6 Tage nach Absetzen des Ulirons aufgetreten; vorher außer einem Arzneiexanthem keinerlei Beschwerden.

Fall 18—22: (D ö l l k e n). 7 Tage nach Verabreichung von 57 g Uliron innerhalb von 16 Tagen trat bei einem Mann eine Neuritis in beiden Beinen auf.
Nach Gabe von 60 g Uliron innerhalb von 20 Tagen stellte sich 7 Tage nach Behandlungsschluß bei einer Frau eine Parese beider Beine ein.
Bei einer anderen Frau stellte sich eine Parese beider Beine nach 30 g Uliron, die innerhalb von 10 Tagen gegeben wurden, 12 Tage nach Einnahme der letzten Tablette ein.
In einem weiteren Fall war eine Parese beider Beine sofort nach Verabreichung von 15 g Uliron in 4 Tagen aufgetreten. Bei wieder einer anderen Frau traten zunächst Myalgien auf, nachdem sie 54 g Uliron innerhalb von 18 Tagen erhalten hatte. Es wurde nun eine Pause von 8 Wochen eingeschaltet. Sie erhielt dann 10,5 g Diseptal C innerhalb von 7 Tagen. 22 Tage nach Behandlungsschluß trat eine Parese beider Beine auf. Dieser Fall bestätigt oben erwähnte Tatsache, daß Myalgien mitunter als Vorläufer von Neuritiden und Paresen zu betrachten sind.

Fall 23: (F i s c h e r). Neuritis des Plexus brachialis bei einem Mann nach Einnahme von 63 Tabletten Uliron. Die Therapie mit Vitamin B 1 ergab keinen zufriedenstellenden Erfolg, da-

gegen wurden Injektionen von ultraviolettbestrahltem Eigenblut mit Erfolg angewandt.

Fall 24: (Fuß und Volavsek). Nach 70 Tabletten Uliron mäßig starke Neuralgien in der Genito-Perinealgegend. Die Behandlung mit Vitamin B brachte rasch eine Erleichterung. Von der Wiederaufnahme der Ulirontherapie mußte nicht Abstand genommen werden.

Fall 25: (Freusberg). Nach Verabreichung von 32 g Uliron innerhalb von 8 Tagen trat bei einer Patientin 14 Tage nach Beendigung der Kur eine Polyneuritis auf. Die Untersuchung ergab an beiden unteren Extremitäten ausgeprägte Paresen, die praktisch einem Funktionsausfall der Mm. tibialis ant., peronaei und triceps surae gleichkommen. Daneben bestand eine Schwäche und Ungeschicklichkeit in den Händen. Die Funktion der Daumenadduktoren ist herabgesetzt.
Therapie: Massage, galvanische Bäder, außerdem täglich parenteral 10 mg Betabion forte, peroral 3 mg Betabion und 3-mal 1 Eßlöffel Levurinose. Der Entlassungsbefund nach 18-tägiger Behandlung zeigte eine Verschlechterung des Zustands im Sinne deutlicher Störungen der Tiefensensibilität, Parästhesien und Paresen des Adduktor poll.

Fall 26: (Freusberg). 30-jähriger Mann. Nach 18 g Uliron in 6 Tagen Schwäche in den Beinen am 7. Tag. Muskelkraft in den Peronaei, Tibialis ant., Soleus, Gastrocnemius und Tibialis post. beiderseits herabgesetzt. Herabsetzung der faradischen Erregbarkeit, galvanisch verlangsamte Kontraktion mit umgekehrter Zuckungsformel. Therapie ausschließlich physikalisch. 19 Tage nach Beginn der ersten Lähmungserscheinungen konnte eine Besserung festgestellt werden.

Fall 27: (Gottron). Nach 43 g Uliron Neuritis im Gebiet der Wadenmuskulatur.

Fall 28: (Schreus, Hüllstrung und Krause). Schwere Lähmung beider Unterschenkel, die sich 24 Tage nach Behandlungsbeginn allmählich entwickelte. Es wurden verabreicht: 18 g Uliron innerhalb von 10 Tagen, dann 4,5 g Prontosil in 3 Tagen, und schließlich 7 Tage lang täglich 2 g D. B. 87.
Die Lähmung betrifft vorallem die vom N. peron. communis versorgte Muskulatur. Es handelt sich um eine motorische Polyneuritis, bei der nach Behandlung mit Betaxin und Galvanisieren eine leidliche Besserung im Verlauf von 6 Wochen erzielt werden konnte. Die 5 Monate später vorgenommene Nachuntersuchung ergab noch eine Lähmung der vom N. peron. versorgten Muskulatur.

Fall 29: (Hofmann). Patient nahm 100 Tabletten Uliron in der Zeit vom 16. 10. bis 2. 11. Vom 6./7. nachts Lähmungserscheinungen in beiden Beinen, doppelseitige Ischias. Untersuchungsbefund: Polyneuritis mit peripherer Schädigung im Tibialis und Peronaeus, beiderseits schlaffe Parese. Teraphie: Lichtbogen, Kurzwellen, Betabion forte. Bisher kein sichtbarer Erfolg.

Fall 30: (Jakob). 25-jährige Patientin. Nach 40 g Uliron in 3 Wochen neuritische Erscheinungen in beiden Beinen.

Fall 31: (Korn und Nagell). Parese beider Beine nach Uliron, die auch nach 3 Wochen nicht behoben worden ist.

Fall 32: (Lemke). 20 jähriger Patient nahm ungefähr 7 Tage lang 6 Tabletten Uliron. Nach einer Woche Schmerzen in beiden Unterschenkeln. Doppelseitige Peronaeuslähmung mit Fehlen der Achillessehnenreflexe beiderseits. Keine Sensibilitätsstörungen. Elektrische Prüfung o. B. Keine Besserung nach 2-monatlicher Behandlung mit Kurzwellen und Betaxin.

Fall 33: (Lemke). 36-jähriger Mann. Nach 15 g Uliron Unsicherheit im Gehen. Doppelseitige Peronaeusschwäche, Fehlen der Achillessehnenreflexe. Keine Sensibilitätsstörungen.

Fall 34: (Lemke). 31-jähriger Mann. Nach 24 g Ulrion geringe Schmerzen in den Waden; nach 3 Wochen erneut Uliron (24,0 g), worauf sich eine Lähmung beider Füße einstellte. Doppelseitige Peronaeuslähmung. Fehlen der Achillessehnenreflexe. Keine Sensibilitätsstörungen. Elektrische Prüfung o. B.

Fall 35: (Lemke). 25-jähriger Mann. Eine Woche lang täglich 5 Tabletten Uliron, 10 Tage später Stechen in den Beinen, Unsicherheit beim Laufen. Neurologisch: fehlende Achillessehnenreflexe, beiderseits Peronaeusschwäche. Elektrisch keine Entartungsreaktion.

Fall 36: (Lemke). 25-jährige Frau bekam nach vielen Tabletten Uliron Schmerzen in beiden Waden. Doppelseitige Peronaeuslähmung, Fehlen der Achillessehnenreflexe, Druckschmerz im Verlauf der Nervi ischiatici.

Fall 37: (Mixius). Peronaeus-Neuritis nach einem Ulironstoß.

Fall 38: (Morschhäuser). Polyneuritis bei einem 37-jährigen Mann, bei dem 3 Stöße = 60 Tabletten Uliron innerhalb 14 Tagen ohne Pause gegeben wurden. 5 Tage nach Einnahme der letzten Tabletten traten Schmerzen an beiden Unterschenkeln und Handballen auf. Daneben bestand Schwindelgefühl, Gedächtnisschwäche und allgemeine Mattigkeit. Neurologischer Befund: 14 Tage nach Einsetzen obiger Be-

schwerden schlaffe Parese der kleinen Handmuskeln, sowie der Unertschenkel- und Fußmuskulatur, vorwiegend auf der rechten Seite mit Schwund der Achillessehnenreflexe und sensiblen Ausfällen an den Händen sowie an der Streckseite der Füße und Unterschenkel. Positive Entartungsreaktion in den Fußmuskeln bei fehlender faradischer Erregbarkeit; an den Unterschenkeln ist sie in Entwicklung begriffen.

Fall 39: (K v e i m). Nach 9 Tagen Ulironbehandlung traten bei einer Patientin Nebenerscheinungen in Form von Erbrechen und einem urtikariellen Exanthem auf. Die Erscheinungen schwanden nach 3 Tagen; doch blieb eine eigentümliche Schwäche an den unteren Extremitäten mit Steifigkeitsgefühl. Die Patientin hatte gewisse Schwierigkeiten beim Gehen, auch schien eine gewisse Ataxie zu bestehen. Die neurologische Untersuchung führte zur Feststellung einer motorischen Polyneuritis. Diese besteht jetzt noch nach etwa 4 Wochen, ist jedoch ein wenig zurückgegangen.

Fall 40: (L i l i e n t h a l). Polyneuritis mit atrophischen Lähmungen und sensiblen Störungen nach 60 Tabletten Uliron, die innerhalb 6 Tagen genommen wurden. Die ersten Lähmungserscheinungen traten eine Woche nach Absetzen des Ulirons auf und zwar zunächst im rechten und dann im linken Bein, wenig Tage darauf auch in beiden Händen, aber nur leicht. Es findet sich eine schlaffe Parese der kleinen Handmuskel, sowie der Unterschenkel- und Fußmuskulatur vorwiegend auf der rechten Seite. Bei der Nachuntersuchung zeigte sich, daß die Behandlung mit Betaxin und elektrischen Strömen nur geringe Besserungserfolge hatte.

Fall 41: (L i l i e n t h a l). Ein Patient erhielt 50 Tabletten Uliron innerhalb von 6 Tagen. 3 Tage später Schwere in den Beinen, aufrechtes Stehen gelingt nur mit Mühe. Nach vorübergehender Besserung 2 Wochen später wieder Zunahme der Beschwerden. Neurologischer Befund bei der Aufnahme in die Klinik: Parese beider Beine, medullärer Krankheitsprozeß.
Therapie: Betaxin und Wärmeapplikation. Nach 5 Wochen beschwerdefrei.

Fall 42: (L i l i e n t h a l). Der Einweisungsbefund eines Patienten, der 50 Tabletten Uliron innerhalb von 7 Tagen genommen hatte, ergab eine Parese beider Beine.
Diagnose: medullärer Krankheitsprozeß = Querschnittsmyelitis auf toxischer Basis.

Fall 43: (S c h u b e r t). 21-jähriger Patient war mit Uliron und Di-

septal B behandelt worden und erkrankte 14 Tage nach Abheilung der Gonorrhoe beim Skilaufen an einer kompletten Querschnittslähmung. Nach 4 Wochen verstarb er. Bei der Sektion wurde eine schwere Erweichung des Rückenmarks festgestellt (Myelolyse). Als Ursache muß eine Kombinationsschädigung (anstrengende Skitour + Sulfonamidschädigung) angenommen werden.

Fall 44: (S t e i n). 21-jähriger Mann. An 5 Tagen täglich 6 Tabletten Uliron, nach einer Pause von 5 Tagen je 4 weitere Stöße. Nach 132 Tabletten Neuritis im Gebiet der beiden Nervi peron. und tibial., ein Exanthem vom Typus Salvarsan.

Fall 45: (S t ü m p k e). Nach Verabreichung von Ulrion (30 g) paretische Erscheinungen bei einer 16-jährigen. Dorsalflexion der Füße und Zehen nicht möglich. Grobe Kraft in den Beinen herabgesetzt. Achillessehnenreflexe rechts abgeschwächt, links fehlend. Prüfung für Warm und Kalt zeigt Störung an der Innenseite der Füße. Faradische Erregbarkeit der Nn tibial. und peron. herabgesetzt, galvanische Erregung ergibt träge Kontraktion. Nach 6 Wochen erhebliche Besserung.

Fall 46: (S t ü m p k e). Peronaeusneuritis bei einer 20-jährigen Patientin nach 42 g Uliron.

Fall 47: (S u m m e n t). Schmerzen in beiden Waden und Fehlen der Achillessehnenreflexe nach einem Ulironstoß.

Fall 48: (T i e t z e). Oberwachtmeister, 24 Jahre. 2 Ulironstöße von 18 g mit 1 Woche Pause dazwischen. 3 Wochen später, anschließend an einen Parademarsch in Schaftstiefeln, schmerzhafte Sensationen in beiden Unterschenkeln. Nach wenigen Stunden völlige Lähmung der Füße.

Befund: Patellar- und Achillessehnenreflexe kaum auslösbar. Beide Fußgewölbe eingesunken, Lähmung der Unterschenkel und Fußmuskulatur. Galvanische Erregbarkeit der gelähmten Muskel prompt, faradische Erregbarkeit nur bei hohen Strömen.

Fall 49: (T i e t z e). Oberwachtmeister, 30 Jahre. 3-mal 2 Tabletten Uliron 10 Tage lang, dann 10 Tage 3-mal 1 Tablette, 10 Tage Pause, dann erneuter Ulironstoß mit 3-mal 1 Tablette, im ganzen 25 Tabletten. Nach Beendigung der Behandlung sehr starke Spannung in beiden Unterschenkeln, Muskulatur soll steinhart gewesen sein. Wenige Tage später Schwäche beider Hände. Befund: Patellar- und Achillessehnenreflexe fehlen. Lähmung sämtlicher Unterschenkel- und Fußmuskel beiderseits und des M. opponens dig. beiderseits. Parese der übrigen Handmuskeln. Atrophie der Daumen- und Kleinfinger-

ballen, sowie der Zwischenhandmuskulatur. Herabsetzung der Sensibilität im Ausbreitungsgebiet des Nervus ulnaris rechts. Entartungsreaktion der gesamten Hand-, Unterschenkel- und Fußmuskeln.

Fall 50: (Löhe, Schölzke, Zürn). 22-jähriger Mann erhielt 25 g Uliron. Am 9. Tag entwickelte sich ein universelles, morbilliformes Exanthem mit Petechien; 7 Tage später stellten sich Schmerzen in beiden Unterschenkeln ein: Paresen starken Grades aller Fußheber und Zehenstrecker. Sensibilitätsausfälle am lateralen Fußrand und an der Doppelseite der Zehen beiderseits. Hochgradige quantitative Herabsetzung der Erregbarkeit und partielle Entartungsreaktion in allen kleinen Fußmuskeln, Besserung nach Betaxinbehandlung.

Fall 51: (Rudolf Virchow-Krankenhaus, Dermat. Abteilung). 28-jährige Patientin. Nach 21 g Schwäche der Großzehenextensoren beiderseits und der Fußsenkung rechts. Achillessehnenreflex rechts abgeschwächt, links lebhaft vorhanden. In beiden Ext. halluc. long. quantitativ stark herabgesetzte Erregbarkeit. Bei erhaltener faradischer Erregbarkeit ist die Zuckung im Ext. digit. brev. rechts und in den Kleinfußmuskeln träge.

Fall 52: 22-jährige Patientin. Nach 2 Stößen von 21 g Uliron, die mit einer Pause von 18 Tagen verabreicht wurden, traten 7 Tage später Wadenschmerzen mit erheblicher Schwäche der Unterschenkelmuskulatur auf. Die faradische Erregbarkeit der langen Zehenstrecker und Peronaei ist stark herabgesetzt, rechts ist nur der kleine Zehenstrecker erregbar. Die galvanische Prüfung ergibt träge Zuckung beiderseits. Nach 2 Monaten Parese der Fußheber leicht gebessert, Ext. halluc. long. noch stark paretisch. Bei den übrigen Muskeln keine Aenderung. Sensibilitätsstörungen aller Gefühlsqualitäten an den unteren Abschnitten der Unterschenkel und am ganzen Fuß jetzt nachzuweisen; partielle Entartungsreaktion der Peronaei beiderseits, totale der Kleinfußmuskeln.

Fall 53: (Demme). Periphere Lähmungen nach 37,5 g Uliron; sehr zögernde Heilungstendenz.

Fall 54: (Putkonen). 25-jähriger Patient hatte 21 g Uliron erhalten. Am Ende der Kur kleiner Rausch (2 Schnäpse und 3 Glas Wisky). Tags darauf beim Aufwachen war die Zunge steif und geschwollen und verschob sich beim Herausstrecken nach links. Schwierigkeiten beim Sprechen und Essen. Die

Zungenwurzel ist links viel dicker als rechts. Keine Schmerzen. Das Blutbild zeigt eine Leukopenie. Nach etwa 6 Wochen ist die Hypoglossuslähmung zurückgegangen, die herausgestreckte Zunge weicht nur noch halb so weit nach der Seite ab wie zuvor.

Fall 55: (Wagner und Pohlner). Am Tage nach dem 2. Ulironstoß klagte ein Patient über hölzernes Gefühl in den Beinen. An einem handtellergroßen Hautgebiet am linken Fuß und Unterarm geringe Störung der Oberflächen- und Tiefensensibilität. Am nächsten Tag waren die Symptome restlos geschwunden. In diesem Fall war die Möglichkeit einer Disposition gegeben, da der Kranke an einer rezidivierenden Neuritis nervi ischiatici litt.

c) nach Diseptal B:

Fall 56: (Löhe, Schölzke, Zürn). Mit 2-tägiger Pause wurde einem 25-jährigen in 2 Stößen 30 g Diseptal B verabreicht. Dorsal- und Plantarflexion der Füße herabgesetzt, links mehr als rechts. Faradische Erregbarkeit und galvanische Erregbarkeit herabgesetzt.

Fall 57: (Löhe, Schölzke, Zürn). Eine 18-jährige erhält 65 g Diseptal B in 3 Stößen, in Abständen von 4 und 5 Tagen. 2 Tage nach dem 3. Stoß Schwäche in den Beinen und Parästhesien in den Händen. Distale Paresen an den Armen und Beinen. Gestört sind besonders die Fingerextension und Daumenopposition, Fußhebung und isolierte Zehenbewegungen. Beiderseits fehlen die Achillessehnenreflexe. Partielle Entartungsreaktion in allen Kleinhand- und Kleinfußmuskeln.

Fall 58: (Rudolph Virchow-Krankenhaus, Dermat. Abteilung). 30-jähriger Mann erhielt 63 g Diseptal B in 3 Stößen von je 21 g mit Pausen von 4 und 14 Tagen. Beiderseits Parese der Fußheber leichten Grades. Der Ext. halluc. beiderseits ist besonders betroffen. Keine sensiblen Ausfälle. Entartungsreaktion im Ext. haluc. long. und allen Kleinfußmuskeln beiderseits partiell.

d) nach Diseptal C:

Fall 59: (Rudolf-Virchow-Krankenhaus, Dermat. Abtlg.). 24-jährige Patientin erhielt 3 g Diseptal C. Schmerzen beim Laufen, Schwäche der Peronaei und der ganzen Kleinfußmuskel, Parese des Ext. halluc. long. Reflexe gesteigert. Nach 13 Tagen geringe Schwäche des Ext. halluc. long. sonst o. B.

Fall 60: (Stümpke). Bei einer Frau traten 10 Tage nach Behandlungsschluß Muskelschmerzen auf. Einen ähnlichen Fall, wie ihn Stümpke nach Gabe von Uliron beobachtete, sahen wir an der Derm. Klinik München nach Diseptal C. Die Patientin klagte am Ende des 1. Stoßes, nach etwa 20 g Diseptal C, über Wadenschmerzen.

Zusammenfassung

Neben den eingangs geschilderten, leichten bis schweren Beeinträchtigungen des Allgemeinbefindens, den mehr oder minder starken Veränderungen des Blutes, der blutbildenden Organe und der Gefäße, sowie den Schädigungen der inneren Organe werden ca. 225 Exantheme und andere Hauterscheinungen und 60 Fälle mit Schädigungen von peripheren Nerven oder des Rückenmarks berichtet. Die meisten Nebenwirkungen traten bei der Verabreichung der komplizierteren Sulfonamide, wie sie die Diseptale A, B und C darstellen, auf. Bei den schweren Fällen, die mitunter sogar tödlich verliefen, handelt es sich fast durchwegs um Folgen von Ueberdosierung, infolge unzulänglicher Kenntnis dieser Chemotherapeutika. Um nun Zwischenfälle möglichst zu vermeiden, empfiehlt es sich, diese Chemotherapeutika in kurzen Stößen mit nicht zu hohen Tagesdosen und langen Zwischenpausen zu verabreichen. Man wird dabei zweckmäßig dispositionelle Faktoren nach Möglichkeit auszuschalten versuchen. Es kann dies durch vorbeugende Therapie geschehen. So z. B., wenn man Personen, die schon einmal eine Nervenschädigung durchgemacht haben, oder solche, die während der Behandlung über Muskelschmerz klagen, gleichzeitig antineuralgisch behandelt. Außerdem wird man von zu großer körperlicher Anstrengung, sei es durch Beruf, der eine bestimmte Muskelgruppe besonders in Anspruch nimmt, sei es durch Sport, abraten. Im übrigen wird sich ähnlich wie beim Salvarsan auch bei den Sulfonamiden ein kleiner Personenkreis finden, für dessen Behandlung letztere nur unter bestimmten Voraussetzungen oder absolut ungeeignet sind. Wenn wir nun in Betracht ziehen, daß viele Komplikationen hätten vermieden werden können und daß sie im Vergleich zu den Heilungen nur eine kleine Zahl darstellen, so können wir nicht umhin, die großartige Idee, wie sie die Chemotherapie mit den Sulfonamiden verkörpert, voll und ganz zu würdigen. Ganz besondere Erfolge werden ihr auf dem Gebiete der Heilung der Gonorrhoe beschieden sein.

Ich versichere, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und mich zu ihrer Anfertigung keiner anderen als der angegebenen Hilfsmittel bedient habe.

München, den 6. Oktober 1939.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. J. Mayr für die Uebernahme der Arbeit meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Literaturverzeichnis

Barnewitz: „Verein für wissenschaftliche Heilkunde in Königsberg i. Pr." Sitzung 10. Januar 1938.

Berg-Wandsbeck: „Bericht über einen Fall mit tödlich verlaufender Ulironschädigung." Dermat. Wschr. 1938, Nr. 33, S. 994.

Bernhardt: „Uliron." Dermat. Wschr. 1938, Nr. 29, S. 861.

Borst, J.G.G.: „Death from agranulocytosis after treatment with Prontosil flavum." Lancet 1937, I, S. 1519—1520.

Brauer: Danziger Ärzteblatt, 5. Jahrgang, Folge 7, Juli 1938, Sonderdruck.

Brill: „Ulirontherapie." Dermat. Wschr. 1938, S. 598.

Bürger: „Polyneuromyositis nach Uliron." Dermat. Wschr, 1938, S. 1358.

Claude Rimington und A.W. Hemmings: „Ein Agens, das die Haut lichtsensibl macht." Lancet 1938, I, S. 170.

Cokkinis, AlJ.: „Sulfonamid." Dermat. Wschr. 1938, S. 688.

Desiderius: „Ulironfrage." Dermat. Wschr. 1938, S. 106.

Döllken: „Ulironnebenwirkung." Dermat. Wschr. 1938, S. 1273.

Döllken: „Ulironausscheidung." Dermat. Wschr. 1938, S. 206.

Engelhardt und Datz: „Diseptalverfütterung." Dermat. Wschr. 1938, S. 1301.

Engelhardt: „Uliron." Dermat. Wschr. 1938, S. 1358.

Euler: „Ulironschädigung." Mü. med. Wschr. 1938, Nr. 17, S. 623.

Felke: Archiv für Dermatologie und Syphilis 1938, H. 1, S. 45,

Fischer, C: Fortschr. und Therapie 1937, Nr. 13, S. 553.

Fischer. C: Hippokrates 9, S. 12.

Fischer, K: „Ulironfrage." Dermat. Wschr. 1938, Nr. 47, S. 1366.

Frank L.J.: „Dermatitis infolge von Sulfonamid (Prontosil)." J. amer. med. Assoc. 109, D. 1011—1012, 1937,

Freusberg: Deutsche Med. Wschr. 1938, Nr. 22, S. 776.

Fuß, H. W. Volawsek: Wiener klin. Wschr. 1938, S. 586.

Fuß, H. W. Volawsek: „Chemotherapie der Go." Dermat. Wschr. 1938, S. 1057.

Gay, J.: „Uliron." Dermat. Wschr. 1938, Nr. 40, S. 1189.

Gennerich, W. u. K.: „Uliron." Dermat. Wschr. 1938, Nr. 20, S. 541.

Germain Blechman u. R. Ch. Francois: „Fieber und Hautausschlag." Deguefieber, Masern, Rubeolen) Bull. Soc. Pediatr. Paris 36, 1938, 51.

Godman, M. H. and Charles L.: „Die Entwicklung des Hautausschlages (Toxikodermatose) während der Anwendung von Sulfanilamid. (Prontosil)" J. amer. med. Assoc. 109, S. 1009—1011, (1937).

Lebenslauf

Am 4. März 1913 wurde Georg Doblanzki als Sohn des Reichsbahninspektors Johann Doblanzki und seiner Ehefrau Karolina, geb. Ambros zu Passau geboren. Ich absolvierte dort die Oberrealschule und erhielt im Frühjahr 1932 das Reifezeugnis. Ich studierte in München, wo ich im Herbst 1937 das medizinische Staatsexamen ablegte. Während meines Studiums war ich 1934 im Arbeitsdienst. Das praktische Jahr leistete ich in München teils an der Med. Poliklinik, teils an der Dermat. Klinik und Poliklinik ab. Im Herbst 1938 wurde ich für 13 Wochen zum Wehrdienst einberufen. Am 17. März 1939 wurde mir in München die Bestallung als Arzt erteilt. Gegenwärtig bin ich durch den ärztlichen Notdienst zur Führung einer Allgemeinpraxis verpflichtet.